



Drw

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In Patent Application of)

Marie-Madeleine CALS-GRIERSON)

Group Art Unit: 1614

Application No.: 10/733,387)

Examiner: Henley III, Raymond J.

Filed: December 12, 2003)

Confirmation No.: 8526

For: NO-SYNTHASE INHIBITOR)
COMPRISING N,N'-BIS(2-PYRIDYL))
METHYL-N, N' -BIS(3,4,5-)
TRIMETHOXYBENZYL))
ETHYLENEDIAMINE)

SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of the following priority foreign application in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed.

Country: France

Patent Application No.: 01 07878

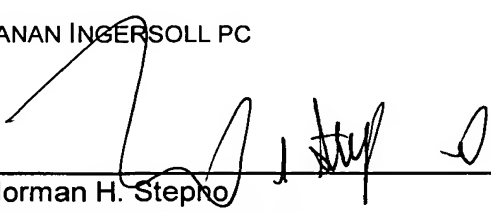
Filed: June 15, 2001

In support of this claim, enclosed is a certified copy of said foreign application. Said prior foreign application is referred to in the oath or declaration and/or the Application Data Sheet. Acknowledgement of receipt of this certified copy is requested.

Respectfully submitted,

BUCHANAN INGERSOLL PC

Date: January 25, 2006

By: 
Norman H. Stepho
Registration No. 22,716

P.O. Box 1404
Alexandria, Virginia 22313-1404
(703) 836-6620

HIS PAGE BLANK (USPTO)



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In Patent Application of)

Marie-Madeleine CALS-GRIERSON)

Group Art Unit: 1614

Application No.: 10/733,387)

Examiner: Henley III, Raymond J.

Filed: December 12, 2003)

Confirmation No.: 8526

For: NO-SYNTHASE INHIBITOR)
COMPRISING N,N'-BIS(2-PYRIDYL))
METHYL-N, N' -BIS(3,4,5-)
TRIMETHOXYBENZYL))
ETHYLENEDIAMINE)

LETTER

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The subject application has been assigned a new Attorney Docket No. of 1016800-000655. Please mark your records accordingly and refer to the new number in all future communications related to this patent application.

Respectfully submitted,

BUCHANAN INGERSOLL PC

Date: January 25, 2006

By: 

Norman H. Stepp
Registration No. 22,716

P.O. Box 1404
Alexandria, Virginia 22313-1404
(703) 836-6620

THIS PAGE BLANK (USPTO)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 05 JUIN 2002

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 15 JUIN 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0107378 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 15 JUIN 2001		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL - DPI C. GALUP 6 rue Sincholle 92585 CLICHY CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA 01219 CG			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
3 TITRE DE L'INVENTION INHIBITEUR DE NO-SYNTASE ET UTILISATIONS			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'OREAL	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	14 rue Royale	
	Code postal et ville	75008	PARIS
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 15 JUIN 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0107878 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		OA 01219 CG	
6 MANDATAIRE			
Nom		GALUP	
Prénom		Cédric	
Cabinet ou Société		L'OREAL	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	6 rue Sincholle	
	Code postal et ville	92585	CLICHY CEDEX
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.47.56.75.79	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.47.56.73.88	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) C. GALUP - Mandataire		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. BLANCANEUX	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la
5 préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber la NO-synthase.

Le terme NO-synthase recouvre une famille d'enzymes qui assurent la
10 transformation enzymatique de la L-arginine en citrulline, réaction au cours de laquelle est produit un médiateur gazeux aux multiples fonctions, le monoxyde d'azote ou NO.

Les NO-synthases existent sous trois formes, deux formes constitutives, nomenclature regroupant la NO-synthase neuronale (ou NOS 1) et la
15 NO-synthase endothéliale (ou NOS 3), et la forme inducible (ou NOS 2) (Medecine/Sciences, 1992, 8, pp. 843-845).

On comprend par ailleurs dans le texte que sans indication contraire le terme NO-synthase recouvre l'ensemble des isoformes de l'enzyme.

20 Ainsi, selon l'invention on entend par inhibiteurs de NO-synthase, tout produit qui in fine conduit, nonobstant l'isoforme de NO-synthase, à la diminution de la concentration de NO. On peut citer à titre d'exemple les produits qui diminuent la quantité de NO-synthase active, qui bloquent l'activité enzymatique de la
25 NO-synthase ou son induction ou qui inhibent l'activité du NO produit.

Le monoxyde d'azote possède de par sa structure un électron supplémentaire le rendant extrêmement réactif chimiquement. Il est notoire que de tels composés sont nocifs et l'on cherche à limiter au mieux leur production. C'est ainsi que
30 dans le cas du monoxyde d'azote les inhibiteurs de NO-synthase ont été largement étudiés.

Le NO est une molécule signal multifonctionnelle active dans une grande variété de systèmes et de tissus du corps. Outre ses effets dommageables pour les
35 cellules liés à son hyperréactivité due à sa structure comprenant un électron supplémentaire, elle est reconnue entre autre comme intervenant particulièrement dans le système cardiovasculaire (régulateur de la pression sanguine avec effet vasodilatateur, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire avec

effet anticoagulant), dans le système nerveux (mémoire, modulation de la libération des neurotransmetteurs), dans le système immunologique (modulation des défenses immunitaires, inflammation, implication dans les pathologies auto-immunes).

5

Il est maintenant bien admis que le NO joue un rôle prépondérant dans la peau. Le NO peut être synthétisé par toutes les variétés de cellules constituant la peau et à ce titre il intervient dans de multiples et complexes processus de régulation tels que la régulation de la différenciation et/ou de la prolifération cellulaire, de la vasodilatation, de la mélanogenèse, de la réponse aux variations

10

environnementales (homéostasie).

Son implication dans la différenciation et la prolifération cellulaire (effet stimulateur), particulièrement des kératinocytes, l'associe aussi bien à la croissance de l'épiderme et à la cicatrisation qu'aux désordres hyperprolifératifs (psoriasis).

15

Du fait de son hyperréactivité électronique pouvant entraîner une dégradation voire une destruction des cellules, le NO est impliqué dans les processus apoptotiques et dans le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque de la peau.

Il intervient dans les processus immunologiques et inflammatoires cutanés. Il est en effet communément admis que le NO joue un rôle dans les réactions d'hypersensibilité de contact, dans les manifestations allergiques cutanées, dans la réponse immunitaire de la peau. De même, outre son rôle proinflammatoire direct, il est le médiateur entre les neuropeptides comme la substance P et/ou le peptide associé au gène de la calcitonine (Calcitonin Gene Related Peptide ou CGRP) dans les processus inflammatoires neurogéniques cutanés, d'où son implication dans les phénomènes de peau dite sensible.

20

25

Le NO est également impliqué dans la diminution de l'effet barrière de la peau, ainsi que dans la diminution de l'hydratation cutanée.

L'implication du NO dans la vasodilatation fait qu'il est associé aux érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets, aux éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau comme celles causées par les drogues les toxines et/ou les infections virales ou bactériennes, à la rosacée.

30

Le NO est reconnu comme intermédiaire dans la mélanogenèse induite par les rayonnements ultra-violets de type B (UVB). Il serait aussi un des facteurs intervenant dans les désordres de type hypermélanose.

35

Enfin, le NO semble impliqué dans le contrôle de la sudation ainsi que dans la chute des cheveux.

On comprend donc l'intérêt qui existe à disposer d'inhibiteurs des NO-synthases. A cet égard de nombreux inhibiteurs ont déjà été proposés dans l'art antérieur. On peut citer plus particulièrement la N^G-monométhyl-L-arginine (NMMA), l'ester méthylé de la N^G-nitro-L-arginine (NAME), la N^G-nitro-L-arginine (NNA), la N^G-amino-L-arginine (NAA), la N^G.N^G-diméthyl-arginine (la diméthylarginine asymétrique, dénommée ADMA), le chlorure de diphénylèneiodonium, le 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebesen.

Sans mettre en doute l'efficacité de ces produits, on note qu'il s'agit de composés chimiques qui peuvent induire des désagréments chez l'utilisateur voire des effets secondaires néfastes, qui de manière générale préfère utiliser des produits naturels.

Le but de la présente invention est de fournir un nouvel inhibiteur de NO-synthase qui plus est un inhibiteur naturel de NO-synthase.

De manière surprenante et inattendue, la demanderesse a démontré que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine présente la propriété d'être un inhibiteur de NO-synthase, particulièrement de la NO-synthase inductible (NOS 2) ce qui en fait un bon candidat pour des utilisations dans des applications où il s'avère intéressant d'utiliser un inhibiteur de NO-synthase, particulièrement en cosmétique.

Le **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine** est décrit pour son utilisation dans des compositions pharmaceutiques et cosmétiques en vue de protéger l'organisme contre le stress oxydant (EP0755925)

A la connaissance de la Demanderesse, il n'est pas décrit comme inhibiteur de NO-synthase.

L'invention a donc pour objet premier l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber la

NO-synthase.

Par milieu physiologiquement acceptable, on comprend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles, les cheveux.

5

L'invention a pour second objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-
10 triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à une application dans tous les domaines dans lesquels une inhibition des NO-synthases s'avère nécessaire, particulièrement dans le domaine cutané et/ou capillaire.

15 Le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition le contenant peut être utilisé pour ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire, et/ou la vasodilatation, et/ou la mélanogenèse, et/ou la réponse aux variations environnementales (homéostasie).

20

Ainsi, l'invention a pour troisième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-
25 triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire, particulièrement à réguler la croissance de l'épiderme et/ou à traiter les désordres hyperprolifératifs comme par exemple le psoriasis.

30

L'invention a pour quatrième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-
35 triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber la dégradation et/ou la destruction des cellules et à inhiber les processus apoptotiques, particulièrement des cellules de la peau, très particulièrement des kératinocytes et/ou à traiter le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque des cellules, particulièrement des cellules de la peau.

L'invention a pour cinquième objet l'utilisation d'une quantité efficace de **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine**, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine** ou la composition étant destiné à inhiber voire supprimer les processus immunologiques et/ou inflammatoires liés à la synthèse de NO, comme par exemple les réactions d'hypersensibilité de contact et/ou les manifestations allergiques et/ou la réponse immunitaire, particulièrement au niveau de la peau.

Particulièrement le **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine** ou la composition sont destinés à diminuer voir inhiber l'inflammation cutanée, particulièrement les processus inflammatoires neurogéniques cutanés, et donc à traiter les peaux dites sensibles.

L'invention a pour sixième objet l'utilisation d'une quantité efficace de **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine**, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine** ou la composition étant destiné à augmenter l'effet barrière de la peau ou l'hydratation cutanée.

L'invention a pour septième objet l'utilisation d'une quantité efficace de **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine**, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine** ou la composition étant destiné à traiter la rosacée et/ou les érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets et/ou les éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau comme celles causées par les drogues les toxines et/ou les infections virales ou bactériennes.

L'invention a pour huitième objet l'utilisation d'une quantité efficace de **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine**, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le **N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine** ou la composition étant destiné à

inhiber la mélanogenèse induite par les rayonnements ultra-violets de type A et/ou B et/ou à traiter les désordres de type hypermélanose.

5 L'invention a pour neuvième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à contrôler la sudation et/ou à stimuler la lipolyse ou à inhiber la chute des cheveux.

10

Selon l'invention, la composition comprenant le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine peut être une composition cosmétique ou dermatologique. Préférentiellement selon l'invention, la composition est une composition cosmétique.

15

Préférentiellement selon l'invention, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition le comprenant est appliqué sur la peau de manière topique.

20

Selon l'invention, la quantité d'extrait N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine utilisée dans la composition est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

25

Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine peut être utilisé en une quantité représentant de $10^{-4}\%$ à 20% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de $5.10^{-3}\%$ à 10% du poids total de la composition.

30

Bien entendu, selon l'invention le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine peut être associé à d'autres inhibiteurs de NO-synthases comme des extraits végétaux comme par exemple par exemple un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Olea europaea* ou un extrait de *Ginkgo biloba* ou un extrait de *Vitis vinifera* ou encore un extrait de thé vert ou de cacao.

35

L'invention a pour dixième objet un procédé de traitement cosmétique en vue de traiter les désordres liés à la synthèse du NO, caractérisé par le fait que l'on

utilise par application sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition cosmétique comprenant au moins du N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylenediamine dans un milieu physiologiquement acceptable.

5

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention vise à améliorer l'aspect de l'individu atteint par les désordres dus à la synthèse du NO.

10

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en œuvre notamment en appliquant les compositions cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Ainsi par exemple il est possible d'effectuer des applications de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions anti-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, des applications d'une lotion pour cheveux sur 15 cheveux mouillés, de shampooings, ou encore des applications de dentifrice sur les gencives.

20

Quelque soit la forme de la composition selon l'invention dans laquelle le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylenediamine est utilisé, celle-ci peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive). Selon le mode d'administration, la composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

25

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou 30 inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

35

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes comprenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piquûres d'insectes, des compositions anti-douleur, des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme l'eczéma, la rosasée, le psoriasis, les lichens, les prurits sévères.

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire, etc.

La composition peut aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte

dentifrice. Dans ce cas, la composition peut contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorurés, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le

stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose^R 63 par la société Gattefosse.

5 Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

10 Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

15 La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

20 Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

25 Selon l'invention la composition peut associer au moins un extrait N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine à d'autres agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthri-noïdes ;
- 35 - les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;

- les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- 5 - les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxycarboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide
- 10 lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- 15 - les anti-séborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyl ;
- les extraits végétaux ou d'origine microbienne,
- les peptides et leur dérivés comme par exemple le tripeptide Lys-Pro-Val.

20

Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

25

Exemple 1 : Activité biologique du N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine :

L'activité du N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine sur la NO-synthase inductible a été évalué dans le test décrit par Heck et col. (J.B.C., Vol. 267, N°30, 21277-21280, 25 octobre 1992).

30

Ce test a pour objectif de montrer la diminution de la concentration en nitrate et nitrite, in fine, après stimulation de la NO-synthase 2.

Les contrôles suivants ont été introduits dans le tests :

35

A : contrôle positif (induction de l'enzyme) : mélanges d'interféron- γ (1000u/ml) et d'interleukine 1- β (100 u/ml) ;

B : contrôle négatif (inhibition maximale) : N⁹-monométhyl-L-arginine (forme L) à 200 μ m ;

C : contrôle de spécificité de l'inhibition : N⁹-monométhyl-L-arginine (forme D) à

200 µm.

Pour déterminer l'activité du produit à tester on mesure la quantité de produits de réaction stables du NO (nitrites et nitrates) à l'aide du kit "nitric colorimetric assay" vendu par la société Boehringer sous la référence 1756.28.

Le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine a été testé aux concentrations de 10 µM, 50 µM et 100 µM dans l'éthanol.

Produit testé	% inhibition
A	0
B	100
C	0
N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine : 10 µM	18,8%
N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine : 50 µM	48,3%
N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine : 100 µM	62%

10

Le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine présente un effet inhibiteur de la NO-synthase inducible.

Exemple 2 :

15 Exemples de formulations illustrant l'invention. Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants.

Composition 1 : Gel pour le visage

Composé*	0,1	%
20 Methylparaben	0,2	%
Carbomer	0,7	%
Polyéthylène glycol (80E)	10,0	%
Imidazolidinyl urée	0,3	%
Triéthanolamine	0,58	%
25 Eau	qsp 100	%

Composition 2 : Lotion

Composé*	2,00	%
----------	------	---

	Antioxydant	0,05	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
5	Composition 3 : Gel pour le soin		
	Composé*	2,00	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
10	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
	Composition 4 : Crème de soin (émulsion huile dans eau)		
15	Composé*	5,00	%
	Stéarate de glycérol	2,00	%
	Polysorbate 60**	1,00	%
	Acide stéarique	1,40	%
	Triéthanolamine	0,70	%
20	Carbomer	0,40	%
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
	Perhydrosqualène	12,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
25	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
	Composition 5 : Shampoing		
	Composé*	0,50	%
30	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
35	Composition 6 : Crème de soin (émulsion huile/eau)		
	Composé*	5,00	%
	Stéarate de glycérol	2,00	%
	Polysorbate 60**	1,00	%

	Acide stéarique	1,40	%
	Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,50	%
	Triéthanolamine	0,70	%
	Carbomer	0,40	%
5	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
	Perhydrosqualène	12,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
10	Eau	qsp 100	%
Composition 7 : Gel anti-douleur			
	Composé*	3,00	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
15	Antioxydant	0,05	%
	Chlorhydrate de lidocaïne	2,00	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
20	Composition 8 : Crème de soin de l'érythème solaire (émulsion huile-dans-eau)		
	Composé*	5,00	%
	Stéarate de glycérol	2,00	%
	Polysorbate 60**	1,00	%
25	Acide stéarique	1,40	%
	Acide glycyrrhétinique	2,00	%
	Triéthanolamine	0,70	%
	Carbomer	0,40	%
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
30	Huile de tournesol	10,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%
35	Composition 9 : Gel pour le traitement de l'acné		
	Composé*	5,00	%
	Acide tout trans rétinolique	0,05	%

	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
5	Eau	qsp 100	%

Composition 10 : Lotion pour éliminer les cicatrices dues à l'acné

	Composé*	5,00	%
	Acide glycolique	50,00	%
10	Hydroxypropylcellulose*	0,05	%
	Conservateur	0,30	%
	NaOH	qsp pH = 2,8	
	Ethanol	qsp 100	%

15 * : Klucel H® vendu par la société Hercules

** : Tween 60® vendu par la société ICI

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le
5 N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber la NO-synthase.
2. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le
10 N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire.
3. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le
15 N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à ralentir voire inhiber la croissance de l'épiderme et/ou à traiter les désordres hyperprolifératifs.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-
20 pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à inhiber la dégradation et/ou la destruction des cellules.
5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-
25 pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à inhiber les processus apoptotiques cellulaires.
6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-
pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la
30 composition sont destinés à traiter le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque.
7. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-
pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la
composition sont destinés à inhiber voire supprimer les processus
35 immunologiques et/ou inflammatoires.
8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-
pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la

composition sont destinés à traiter les réactions d'hypersensibilité de contact et/ou les manifestations allergiques et/ou la réponse immunitaire.

9. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à diminuer voir inhiber l'inflammation cutanée.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter les processus inflammatoires neurogéniques cutanés.

11. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter les peaux dites sensibles

12. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à augmenter l'effet barrière de la peau ou l'hydratation cutanée.

13. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter les érythèmes, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets.

14. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter les éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau.

15. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter la rosacée.

16. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à inhiber la mélanogenèse induite par les

rayonnements ultraviolets de type A et/ou B et/ou à traiter les désordres de type hypermélanose.

5 17. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à contrôler la sudation.

10 18. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à inhiber la chute des cheveux.

15 19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine est en une quantité représentant de $10^{-4}\%$ à 20% du poids total de la composition.

20 20. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine est en une quantité représentant de $5.10^{-3}\%$ à 10% du poids total de la composition.

25 21. Procédé de traitement cosmétique en vue de traiter les désordres liés à la synthèse du NO, caractérisé par le fait que l'on utilise par application sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition cosmétique comprenant au moins du N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine dans un milieu physiologiquement acceptable.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		OA 01219 CG	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		01 07878	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) INHIBITEUR DE NO-SYNTASE ET UTILISATIONS			
LE(S) DEMANDEUR(S) : L'OREAL 14, rue Royale 75008 PARIS			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CALS-GRIERSON	
Prénoms		Marie-Madeleine	
Adresse	Rue	5, Chemin de l'Ermitage	
	Code postal et ville	92190	MEUDON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
C. GALUP Mandataire 15.06.2001			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

HIS PAGE BLANK (USPTO)